

? S PN=JP 10265405
S8 1 PN=JP 10265405
? T S8/7

8/7/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012172756
WPI Acc No: 1998-589667/ 199850
External dermatologic composition containing insulin - useful for
treatment of e.g. bed sores and cutaneous sores
Patent Assignee: NANBARA S (NANB-I)
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001
Patent Family:
Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week
JP 10265405 A 19981006 JP 9786036 A 19970319 199850 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9786036 A 19970319
Patent Details:
Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes
JP 10265405 A 4 A61K-038/28

Abstract (Basic): JP 10265405 A
An external dermatologic composition comprises a base material and
an active ingredient(s) as well as insulin.
USE - The composition is used in the form of an ointment, cream or
adhesive sheet. This is useful for the treatment of e.g. bed sores and
cutaneous sores.
ADVANTAGE - The composition promotes epidermisation and granulation
without side effects.
Dwg.0/0
Derwent Class: B04
International Patent Class (Main): A61K-038/28
Internati

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Skin external preparations characterized by making the skin external preparations which consist of a basis and a drug effect component come to contain an insulin.

[Claim 2] Skin external preparations according to claim 1 with which it comes to carry out 0.05-20 unit content of said insulin per 1g of pharmaceutical preparation.

[Claim 3] Skin external preparations according to claim 1 or 2 which make an epidermination agent or a granulation formation agent come to contain said insulin as said drug effect component.

[Claim 4] Skin external preparations according to claim 1 to 3 which make per 1g of pharmaceutical preparation of zinc content come to carry out 0.05-20 unit content of said insulin.

[Claim 5] Skin external preparations according to claim 1 to 4 which come to form the pharmaceutical preparation which made said insulin contain in the shape of ointment.

[Claim 6] Skin external preparations according to claim 1 to 4 which come to form the pharmaceutical preparation which made said insulin contain the shape of a cream, and in the shape of adhesive covering.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]**

[Field of the Invention] This invention relates to skin external preparations, such as ointment which is used for the therapy of the bed sore, a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), etc. at a detail and which made the insulin (insulin) contain, pasting pharmaceutical preparation, solution pharmaceutical preparation, and distributed pharmaceutical preparation, more about the skin external preparations of insulin content.

[0002]

[Description of the Prior Art] The improvement of the skin graft of surgical treatment and the whole nutriture, the skin external use therapy, etc. are conventionally carried out to the therapy of a bed sore, a skin ulcer (the burn ulcer, leg ulcer), etc. whose symptoms are well shown to a bedridden elderly, trouble back tone, the bad person of the nutriture, or the man of the weak condition of recuperability. He sticks the pharmaceutical preparation which consists of one sort or plurality, such as various disinfectants, an antibiotic, and an enzyme, on the affected parts, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), and is trying to take out one sort or two or more effectiveness of disinfection of the affected part, a blood-flow improvement, promotion of granulation formation, and epidermination promotion with this skin external use therapy to them. For example, the pharmaceutical preparation which contains the bucladesine sodium and lysozyme chloride which have an epidermination operation and a granulation formation operation, white soft sugar, povidone iodine, tocoretinate, AKUROKISA, an azulene, etc., respectively is used.

[0003] On the other hand, an insulin is a remedy which lowers the diabetic blood sugar level conventionally, and has a fast-acting mold and semi- fast-acting mold, an intermediate type, a self-sustaining mold, and 5 molds of 2 affinity isophane-insulin aqueous suspension. Manifestation time amount and optimum time amount differ from the persistence time, respectively, and these are used according to the case etc. There is no pharmaceutical preparation he is trying to use an insulin for the purpose of skin external use.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] With the pharmaceutical preparation containing drug effect components, such as the various, conventionally well-known disinfectants and antibiotic which are used by skin external use therapies, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), and an enzyme, granulation formation and epidermination were late and recovery had taken the long period of time.

[0005] The place which this invention copes with the problem mentioned above, originates it, and is made into the purpose is to offer the skin external preparations which promote more the curative effect of skin disease, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer).

[0006]

[Means for Solving the Problem] And skin external preparations of claim 1 of this invention as a means for attaining the above-mentioned purpose are characterized by making the pharmaceutical preparation which consists of a drug effect component which contains various well-known disinfectants, an antibiotic, an enzyme, etc. conventionally come to contain an insulin.

[0007] In the skin external preparations of claim 1, as for the skin external preparations of claim 2 of this invention, it comes to carry out 0.05-20 unit content of the insulin per 1g of pharmaceutical preparation. The skin external preparations of claim 3 make epidermination pharmaceutical preparation or granulation formation pharmaceutical preparation come to contain an insulin in claim 1 or the skin external preparations of 2. Per 1g of external preparations of zinc content of an insulin is made to come to carry out 0.05-20 unit content of the skin external preparations of claim 4 in the skin external preparations of claims 1-3. Skin external preparations of claim 5 are considered as the configuration which it comes to form in the shape of ointment in the skin external preparations of claims 1-4. Skin external preparations of claim 6 are considered as the configuration which it comes to form the shape of a cream, and in the shape of adhesive covering in the skin external preparations of claims 1-4.

[0008] The skin external preparations of this invention mean the pharmaceutical preparation used out of the skin which the shape of the shape of the shape of the shape of ointment and a cream and a solution, gel, and aerosol, the shape of a sheet which were stuck on the base material which gave adhesiveness (letter of adhesion), etc. do not ask [skin] the name of a gestalt, but are stuck [skin] on the skin, and carries out the direct action of the drug effect component to the skin. Since long duration application can be carried out at the affected part, the shape of ointment and the letter of adhesion are desirable. As a drug effect component of the skin external preparations of skin disease, such as bedsore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), the thing which makes it come to contain one sort for sterilization, such as a disinfectant, an antibiotic, and an enzyme, a blood-flow improvement, promotion of granulation formation, and epidermination promotion or two or more conventionally well-known components is used, for example. If well-known drugs are illustrated conventionally, as a disinfectant, as an antibiotic, povidone iodine, iodoform, chlorhexidine glyconate, etc. will be raised, an erythromycin, a tetracycline, chromium FENYURU, fusidate sodium, gentamicin sulfate, kanamycin sulfate, fradiomycin sulfate, gramicidin, etc. are raised, sulfadiazine, sulfadiazine silver, nadifloxacin, etc. will be raised and lysozyme chloride, alcloxa, tocoretinate, PUKURA crepe-de-Chine sodium, etc. will be raised as an enzyme as sulfa drugs.

[0009]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL FIELD

[Field of the Invention] This invention relates to skin external preparations, such as ointment which is used for the therapy of the bedsore, a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), etc. at a detail and which made the insulin (insulin) contain, pasting pharmaceutical preparation, solution pharmaceutical preparation, and distributed pharmaceutical preparation, more about the skin external preparations of insulin content.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

PRIOR ART

[Description of the Prior Art] The improvement of the skin graft of surgical treatment and the whole nutriture, the skin external use therapy, etc. are conventionally carried out to the therapy of a bedsore, a skin ulcer (the burn ulcer, leg ulcer), etc. whose symptoms are well shown to a bedridden elderly, trouble back tone, the bad person of the nutriture, or the man of the weak condition of recuperability. He sticks the pharmaceutical preparation which consists of one sort or plurality, such as various disinfectants, an antibiotic, and an enzyme, on the affected parts, such as bedsore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), and is trying to take out one sort or two or more effectiveness of disinfection of the affected part, a blood-flow improvement, promotion of granulation formation, and epidermination promotion with this skin external use therapy to them. For example, the pharmaceutical preparation which contains the bucladesine sodium and lysozyme chloride which have an epidermination operation and a granulation formation operation, white soft sugar, povidone iodine, tocoretinate, AKUROKISA, an azulene, etc., respectively is used.

[0003] On the other hand, an insulin is a remedy which lowers the diabetic blood sugar level conventionally, and has a fast-acting mold and semi- fast-acting mold, an intermediate type, a self-sustaining mold, and 5 molds of 2 affinity isophane-insulin aquosity suspension. Manifestation time amount and optimum time amount differ from the persistence time, respectively, and these are used according to the case etc. There is no pharmaceutical preparation he is trying to use an insulin for the purpose of skin external use.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

EFFECT OF THE INVENTION

[Effect of the Invention] And since the skin external preparations of claim 1 of this invention as a means for attaining the above-mentioned purpose make the skin external preparations which consist of a basis and a drug effect component come to contain an insulin, they can promote the granulation of the affected parts, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), and formation of epidermis, and can speed up recovery.

[0026] According to invention of claim 2, since it comes to carry out 0.05-20 unit content of said insulin per 1g of pharmaceutical preparation, the granulation of the affected parts, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), and formation of epidermis can be promoted without a side effect.

According to invention of claim 3, since a granulation formation agent or an epidermination agent is made to come to contain said insulin as said drug effect component, the granulation of the affected part and formation of epidermis can be promoted further. According to invention of claim 4, since per 1g of pharmaceutical preparation of zinc content is made to come to carry out 0.05-20 unit content of said insulin, the granulation of the affected part and formation of epidermis can be promoted further. Since it comes to form the pharmaceutical preparation which made said insulin contain in the shape of ointment according to invention of claim 5, use is easy. Since it comes to form the pharmaceutical preparation which made said insulin contain the shape of a cream, and in the shape of adhesive covering according to invention of claim 5, the pharmaceutical preparation of a configuration according to the affected part can be used, it is convenient to treat and recovery can be promoted.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

TECHNICAL PROBLEM

[Problem(s) to be Solved by the Invention] With the pharmaceutical preparation containing drug effect components, such as the various, conventionally well-known disinfectants and antibiotic which are used by skin external use therapies, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), and an enzyme, granulation formation and epidermination were late and recovery had taken the long period of time.

[0005] The place which this invention copes with the problem mentioned above, originates it, and is made into the purpose is to offer the skin external preparations which promote more the curative effect of skin disease, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer).

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

MEANS

[Means for Solving the Problem] And skin external preparations of claim 1 of this invention as a means for attaining the above-mentioned purpose are characterized by making the pharmaceutical preparation which consists of a drug effect component which contains various well-known disinfectants, an antibiotic, an enzyme, etc. conventionally come to contain an insulin.

[0007] In the skin external preparations of claim 1, as for the skin external preparations of claim 2 of this invention, it comes to carry out 0.05-20 unit content of the insulin per 1g of pharmaceutical preparation. The skin external preparations of claim 3 make epidermination pharmaceutical preparation or granulation formation pharmaceutical preparation come to contain an insulin in claim 1 or the skin external preparations of 2. Per 1g of external preparations of zinc content of an insulin is made to come to carry out 0.05-20 unit content of the skin external preparations of claim 4 in the skin external preparations of claims 1-3. Skin external preparations of claim 5 are considered as the configuration which it comes to form in the shape of ointment in the skin external preparations of claims 1-4. Skin external preparations of claim 6 are considered as the configuration which it comes to form the shape of a cream, and in the shape of adhesive covering in the skin external preparations of claims 1-4.

[0008] The skin external preparations of this invention mean the pharmaceutical preparation used out of the skin which the shape of the shape of the shape of the shape of ointment and a cream and a solution, gel, and aerosol, the shape of a sheet which were stuck on the base material which gave adhesiveness (letter of adhesion), etc. do not ask [skin] the name of a gestalt, but are stuck [skin] on the skin, and carries out the direct action of the drug effect component to the skin. Since long duration application can be carried out at the affected part, the shape of ointment and the letter of adhesion are desirable. As a drug effect component of the skin external preparations of skin disease, such as bed sore and a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), the thing which makes it come to contain one sort for sterilization, such as a disinfectant, an antibiotic, and an enzyme, a blood-flow improvement, promotion of granulation formation, and epidermination promotion or two or more conventionally well-known components is used, for example. If well-known drugs are illustrated conventionally, as a disinfectant, as an antibiotic, povidone iodine, iodoform, chlorhexidine glyconate, etc. will be raised, an erythromycin, a tetracycline, chromium FENYURU, fusidate sodium, gentamicin sulfate, kanamycin sulfate, fradiomycin sulfate, gramicidin, etc. are raised, sulfadiazine, sulfadiazine silver, nadifloxacin, etc. will be raised and lysozyme chloride, alcloxa, tocoretinate, PUKURA crepe-de-Chine sodium, etc. will be raised as an enzyme as sulfa drugs.

[0009] As an insulin used in this invention, the thing of which mold is sufficient as a fast-acting mold and semi- fast-acting mold, an intermediate type, a self-sustaining mold, 2 affinity isophane-insulin aqueous suspension, etc. When taking the long persistence time, long 2 affinity isophane-insulin aqueous suspension of effectiveness time amount is desirable.

[0010]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

EXAMPLE

[Example] 10ml (Novo and biosynthesis Homo sapiens isophane-insulin-injection Novolin 40 by Yamanouchi, Inc.) of 2 affinity isophen insulin suspension and 400 units were mixed with 500g (zinc oxide ointment by the vaseline + zinc white and Astra Japan, Inc. "whey") of zinc oxide ointment, and ointment-like skin external preparations were adjusted. 0.5 hours and the optimum time amount of manifestation time amount are as long as 2.5 - 12 hours, and it considered as 2 affinity isophane-insulin aqueous suspension because the persistence time was considered to be possible as long as 24 hours.

[0022] (Example 1 of use) It used for the therapy of the after [a burn] skin ulcer formed for the low-temperature burn by bedridden trouble back tone's hot water bottle. The part of an ulcer is about 7cm of 12cm x short sections of long sections, and shrinks gradually, and it is being begun locally for the patient to whom the conventional cure was given to be bad in the nutriture, and for it to be unable to move at all, but to mummify it. The skin external use adjustment pharmaceutical preparation of the shape of above ointment was delayed on gauze, and was stuck at the affected part of a 1-time rate per day. Formation of pink granulation was accepted after one week, the ulcer floor in which the part of an ulcer was reducing and carrying out the recessus to about 4cm of 8cm x short sections of long sections after two weeks upheaved to the height on the front face of the skin, and the periphery has epithelized. An ulcer was lost after eight weeks.

[0023] (Example 2 of use) It used for the therapy of the bedsore a bedridden elderly's hip. The patient to whom the conventional cure was given was in the condition the hope of recovery does not leave irrespective of the prolonged therapy. Also in this affected part, as for the part of the bedsore, formation of pink granulation was accepted gradually, the affected part bottom upheaved to the height on the front face of the skin gradually after that, and the periphery epithelized and was *****(ed) at last.

[0024] As mentioned above, according to this invention, by the therapy by the conventional external use drugs etc., Kanji can speed up recovery of the late bedsore, a skin ulcer (a burn ulcer, leg ulcer), etc. according to the skin external preparations containing an insulin.

[Translation done.]

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 38/28	ADA	A 6 1 K 37/26	ADA
9/06		9/06	G
33/30		33/30	

審査請求 未請求 請求項の数6 F D （全 4 頁）

(21)出願番号	特願平9-86036	(71)出願人	397010309 南原 征哲 大阪府箕面市半町4丁目15-3
(22)出願日	平成9年(1997)3月19日	(72)発明者	南原 征哲 大阪府箕面市半町4丁目15-3
		(74)代理人	弁理士 町田 袈裟治

(54)【発明の名称】 インスリン含有の皮膚外用製剤

(57)【要約】

【課題】 褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の皮膚疾患の治療効果をより促進させる皮膚外用製剤を提供する。

【解決手段】 基剤と薬効成分からなる皮膚外用製剤に、インスリンを製剤1g当たり0.05～20単位含有させた。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤と薬効成分からなる皮膚外用製剤に、インスリンを含有させてなることを特徴とする皮膚外用製剤。

【請求項2】 前記インスリンが製剤1g当たり0.05～20単位含有されてなる請求項1に記載の皮膚外用製剤。

【請求項3】 前記薬効成分として表皮形成剤又は肉芽形成剤に前記インスリンを含有させてなる請求項1又は2に記載の皮膚外用製剤。

【請求項4】 前記インスリンを亜鉛含有の製剤1g当たり0.05～20単位含有させてなる請求項1～3のいずれかに記載の皮膚外用製剤。

【請求項5】 前記インスリンを含有させた製剤を軟膏状に形成してなる請求項1～4のいずれかに記載の皮膚外用製剤。

【請求項6】 前記インスリンを含有させた製剤をクリーム状又は粘着性被覆状に形成してなる請求項1～4のいずれかに記載の皮膚外用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インスリン含有の皮膚外用製剤に関し、より詳細には、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の治療に用いる、インスリン（insulin）を含有させた軟膏、貼付製剤、溶液製剤、分散製剤等の皮膚外用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】寝たきり老人、障害者、栄養状態の悪い人、あるいは回復力の弱い状態の人等によく発症する、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の治療には、従来より外科的治療の植皮、全体の栄養状態の改善、皮膚外用療法等が行われている。この皮膚外用療法では、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の患部に、各種消毒剤、抗生物質、酵素等の1種又は複数からなる製剤を貼付して、患部の消毒、血流改善、肉芽形成促進、表皮形成促進の1種又は複数の効果を出すようにしている。例えば、表皮形成作用、肉芽形成作用を有する、ブクラデシンナトリウム、塩化リゾチーム、白糖、ポビドンヨード、トコレチナート、アクロキサ、アズレン等をそれぞれ含有する製剤が用いられている。

【0003】一方、インスリンは、従来より糖尿病の血糖値を下げる治療薬であり、速効型、準速効型、中間型、持続型、2相性イソフェンインスリン水性懸濁の5型がある。これらは、それぞれ発現時間、最大効果時間、持続時間が異なっており、症例等に応じて用いられている。インスリンを皮膚外用を目的にして用いるようにしている製剤はない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の皮膚外用療法で使用されている従

来公知の各種消毒剤、抗生物質、酵素等の薬効成分を含有する製剤では、肉芽形成、表皮形成が遅く、治癒に長期間を要していた。

【0005】本発明は、上述した問題に対処して創案したものであって、その目的とする処は、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の皮膚疾患の治療効果をより促進させる皮膚外用製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】そして、上記目的を達成するための手段としての本発明の請求項1の皮膚外用製剤は、従来公知の各種消毒剤、抗生物質、酵素等を含有する薬効成分からなる製剤にインスリンを含有させてなることを特徴とする。

【0007】本発明の請求項2の皮膚外用製剤は、請求項1の皮膚外用製剤において、インスリンが製剤1g当たり0.05～20単位含有されてなる。請求項3の皮膚外用製剤は、請求項1又は2の皮膚外用製剤において、インスリンを表皮形成剤又は肉芽形成剤に含有させてなる。請求項4の皮膚外用製剤は、請求項1～3の皮膚外用製剤において、インスリンを亜鉛含有の外用製剤1g当たり0.05～20単位含有させてなる。請求項5の皮膚外用製剤は、請求項1～4の皮膚外用製剤において、軟膏状に形成してなる構成としている。請求項6の皮膚外用製剤は、請求項1～4の皮膚外用製剤において、クリーム状又は粘着性被覆状に形成してなる構成としている。

【0008】本発明の皮膚外用製剤とは、軟膏状、クリーム状、溶液状、ゲル状、エアゾール状、粘着性を付与した基材に貼付したシート状（粘着状）等、形態の名称を問わず、皮膚に貼付して薬効成分を皮膚に直接作用させる皮膚外に使用する製剤の意味である。患部に長時間適用できることから、軟膏状、粘着状が好ましい。褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の皮膚疾患の皮膚外用製剤の薬効成分としては、例えば、消毒剤、抗生物質、酵素等、殺菌、血流改善、肉芽形成促進、表皮形成促進のための1種又は複数の従来公知の成分を含有させてなるものを使用する。従来公知の薬剤を例示すれば、消毒剤としては、ポビドンヨード、ヨードホルム、グルコン酸クロルヘキシジン等があげられ、抗生物質としては、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロムフェニコール、フシジン酸ナトリウム、硫酸ゲンタマイシン、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン、グラミシジン等があげられ、サルファ剤としては、スルファジアジン、スルファジアジン銀、ナジフロキサシン等があげられ、酵素としては、塩化リゾチーム、アルクロキサ、トコレチナート、ブクラデシンナトリウム等があげられる。

【0009】本発明において使用するインスリンとしては、速効型、準速効型、中間型、持続型、2相性イソフェンインスリン水性懸濁等、いずれの型のものでもよ

い。持続時間を長くする場合には、効果時間の長い2相性イソフェンインスリン水性懸濁が好ましい。

【0010】皮膚外用製剤1g当たりインスリンを0.05～20単位含有させるのは、維持量が0.4単位/kg・日であることに基づいている。インスリンの本来の用法である糖尿病の治療に用いる場合、皮下筋肉内注射では0.4単位/kg・日ぐらいが維持量になっている。すなわち、体重50kgの人では20単位/日が維持量、即ち低血糖値を引き起こさない安全量といえる。外用剤として皮膚表面に作用させるので、インスリンの経皮吸収がほとんどない組成とするが、安全率を大きくとって50%程度の吸収が起こるとしても、40単位/日の外用で低血糖値が生じるおそれは少ない。また、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の皮膚疾患は、ほとんど成人、老人に発症し、病変の大きさは最大10cm×10cm位までである。この病変部に当てる10cm×10cmのガーゼに軟膏を塗る場合、薄く塗ると2g、厚く塗ると20gの軟膏が必要である。インスリン40単位が2gの軟膏に含まれると、皮膚外用製剤1gあたり20単位のインスリン量となり、インスリン40単位が厚塗の場合の20gの軟膏に含まれると、皮膚外用剤1gあたり2単位のインスリン量となる。軟膏状の皮膚外用製剤の経皮吸収を抑えるようにすれば、もっと多量にインスリンを含ませることもできる。布、シート、メッシュ、帯状部材、又はフィルム等の基材に塗布して粘着使用する皮膚外用製剤では、基材への塗布量が少ないことから、製剤1gあたり20単位以上のインスリンを含ませることもできる。しかし、クリーム基剤等で皮膚浸透作用の強い製剤を用いた場合、あるいは密閉療法により皮膚浸透作用を強めた場合は低い濃度範囲で効果を奏することができる。インスリンを皮膚外用製剤1g当たり0.05単位以上含有することとしたのは、0.05単位未満では効果が顕著でないからである。インスリン含有量は、軟膏基剤、クリーム基剤、その他の基剤で、皮膚外用製剤1g当たり0.1単位～10単位程度が好ましく、亜鉛含有製剤では製剤1g当たり0.1～1単位程度がより好ましい。

【0011】軟膏を形成する基剤は、脂肪族高級アルコールと、油状成分と、作用促進剤と、非イオン界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、陰イオン界面活性剤等の界面活性剤等の1種以上からなる。これらの基剤に加えて、必要に応じてPH調整剤、酸化防止剤等の各種の添加剤が使用される。

【0012】脂肪族高級アルコールは、作用促進剤、可塑剤等としても作用し、セチルアルコール、ステアシルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、ヘキサデシルアルコール等から適宜に使用される。

【0013】油状成分は、可塑剤等として作用し、流動パラフィン、シリコン油（例えば、ジメチルシリコン、メチルフェニルシリコン、環状シリコン等）、

スクワレン、固形パラフィン、ワセリン、白色ワセリン、多価アルコール（例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、ポリエチレングリコール、1, 2, 6-ヘキサントリオール、ソルビトール、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン等）、エステル類（例えば、イソプロピルパルミテート、ビタミンEアセテート、ビタミンCステアレート、ビタミンAパルミテート等）、ワックス類（例えば、セレシンワックス、ミツロウ、鯨ロウ等）等が例示される。

【0014】作用促進剤としては、脂肪族アルコールの他、ラウリン酸もしくはオレイン酸等の脂肪酸、テンペル化合物等が適宜に使用される。好ましくは、インスリンをできるだけ患部表面で作用できるような、流動パラフィン、シリコン油、固形パラフィン、ワセリン、白色ワセリンがあげられる。

【0015】非イオン界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール酸エステル等のエステル系、またはポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のエーテル系のものが例示される。

【0016】PH調整剤としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、アンモニア水等の無機塩基、トリエチルアミン、アルギニン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等のアミン等の有機塩基が例示される。酸化防止剤としては、エチレンジアミンテトラ酢酸、エーテルキレート化剤、没食子酸プロピル、ブチル化オキシアニソール等があげられる。

【0017】クリーム状の形成基剤は、上記の軟膏に使用される基剤の適宜の配合成分に加えて、親水性ポリマー、または親油性ポリマーを含んでなる。クリーム状外用製剤の形成基剤の親水性ポリマーとしては、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、アルギン酸プロピレングリコールエーテル等が例示される。

【0018】ゲル状の皮膚外用製剤の形成基剤は、上記の軟膏に使用される基剤の適宜の配合成分に加えて、低級アルコール、多価アルコール、溶解補助剤、水、ゲル化剤等が用いられている。低級アルコールとしては、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等の一価アルコール等があげられる。多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン等軟膏の基剤に用いられるアルコール類が使用される。溶解補助剤としては、クロタミン、ベンジルアルコール、安息香酸、サリチル酸、低級アルコールエステル等公知の溶解補助剤

が使用される。ゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル等があげられる。

【0019】エアゾール状、溶液状の皮膚外用製剤の形成基剤は、上記のゲル状の皮膚外用製剤の形成基剤と同様の成分から適宜に使用される。

【0020】粘着状の皮膚外用製剤の形成基剤は、上記の軟膏に使用される基剤の適宜の配合成分に加えて、粘着性を示す成分が用いられる。粘着性を示す成分として、天然ゴム、合成ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロックポリマー、ポリアクリル酸エステル系樹脂、ポリイソブチレン系樹脂、ポリアクリル酸エステル系樹脂、軟質ポリアミド樹脂、ポリビニルアルコール、ポリアクリル系樹脂等があげられる。粘着状の製剤を貼付する材料は、プラスチックフィルム、シート、メッシュ、布、不織布等、その名称、材質を問わず使用し得る。

【0021】

【実施例】2相性イソフェンインスリン水性懸濁液（ノボ・山之内株式会社製の生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液ノボリンN注40）10ml、400単位を亜鉛華軟膏（ワセリン+亜鉛華、アストラジャパン株式会社製の亜鉛華軟膏「ホエイ」）500gに混ぜて軟膏状の皮膚外用製剤を調整した。2相性イソフェンインスリン水性懸濁としたのは、発現時間は0.5時間、最大効果時間は2.5～12時間と長く、持続時間が24時間も可能と考えられるからである。

【0022】（使用例1）寝たきり障害者の湯たんぽによる低温やけどのために形成された熱傷後皮膚潰瘍の治療に用いた。従来の治療法を施されていた患者は、栄養状態が悪く、全く動けず、潰瘍の部位は長部12cm×短部7cm程度であり、徐々に萎縮し、局所的にミイラ化しはじめていた。上記の軟膏状の皮膚外用調整製剤をガーゼにのばして患部1日1回の割合で貼付した。1週間後にピンク色の肉芽の形成が認められ、2週間後に潰瘍の部位が長部8cm×短部4cm程度に縮小し、陥凹

していた潰瘍底は皮膚表面の高さまで隆起し、周辺部は上皮化してきた。8週間後に潰瘍がなくなった。

【0023】（使用例2）寝たきり老人の臀部の褥瘡の治療に用いた。従来の治療法を施されていた患者は、長期間の治療にかかわらず、治癒の見込みがたたない状態であった。この患部においても、褥瘡の部位は徐々にピンク色の肉芽の形成が認められ、その後徐々に患部底は皮膚表面の高さまで隆起し、周辺部は上皮化してき、遂には完治した。

【0024】以上のように、本発明によればインスリンを含有した皮膚外用製剤によれば、従来の外用薬剤等による療法では完治が遅かった褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の治癒を速めることができる。

【0025】

【発明の効果】そして、上記目的を達成するための手段としての本発明の請求項1の皮膚外用製剤は、基剤と薬効成分からなる皮膚外用製剤に、インスリンを含有させてなるので、褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の患部の肉芽および表皮の形成を促進して治癒を速めることができる。

【0026】請求項2の発明によれば、前記インスリンが製剤1g当たり0.05～20単位含有されてなるので、副作用なく褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍、下腿潰瘍）等の患部の肉芽および表皮の形成を促進することができる。請求項3の発明によれば、前記薬効成分として肉芽形成剤又は表皮形成剤に前記インスリンを含有させてなるので、患部の肉芽および表皮の形成を一層促進することができる。請求項4の発明によれば、前記インスリンを亜鉛含有の製剤1g当たりに0.05～20単位含有させてなるので、患部の肉芽および表皮の形成を一層促進することができる。請求項5の発明によれば、前記インスリンを含有させた製剤を軟膏状に形成してなるので、使用が容易である。請求項5の発明によれば、前記インスリンを含有させた製剤をクリーム状又は粘着性被覆状に形成してなるので、患部に応じた形状の製剤を使用することができ、治療に便利で治癒を促進することができる。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.